

- a) Die Konstitution des Alkaloids
Artabotrin (Iso-corydin)
- b) Über das Alkaloid Serpentinin aus
Rauwolfia serpentina Benth.
-

Teildruck der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

HANS ULRICH HUBER
aus Riehen (Kt. Basel-Stadt)

Basel
Buchdruckerei Birkhäuser AG.
1954

- a) Die Konstitution des Alkaloids
Artabotrin (Iso-corydin)
- b) Über das Alkaloid Serpentinin aus
Rauwolfia serpentina Benth.
-

Teildruck der

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der philosophischen Doktorwürde, vorgelegt der
Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Basel

von

HANS ULRICH HUBER

aus Riehen (Kt. Basel-Stadt)

Basel

Buchdruckerei Birkhäuser AG.

1954

Genehmigt von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät auf Antrag der Herren Professoren Dr. *E. Schlittler* und Dr. *T. Reichstein*.

Basel, den 6. Juli 1954.

Prof. Dr. *E. Baldinger*,
Dekan.

Herrn *Hans Ulrich Huber* wurde von der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel am 6. Juli 1954 erlaubt, diesen Teildruck seiner am 6. Juli 1954 genehmigten Inauguraldissertation drucken zu lassen. Die vollinhaltliche Arbeit mit dem Titel

„*Beiträge zur Chemie natürlicher und synthetischer Stickstoffbasen (Bispidin, Artabotrin und Serpentinin)*“

kann eingesehen oder entliehen werden:

1. in der Organ.-Chem. Anstalt der Universität Basel;
2. in der Universitätsbibliothek Basel;
3. in der Schweizerischen Landesbibliothek in Bern.



Separatabdruck aus *Helvetica chimica acta*, Volumen XXXV, Fasciculus primus, 1952, und Volumen XXXVII, Fasciculus sextus, 1954.

Die Konstitution des Alkaloids Artabotrin (Iso-corydin)

Für das Alkaloid Artabotrin ($C_{20}H_{23}O_4N$) aus *Artabotrys suaveolens* Bl. (N. O. Anonaceae) ist von *Barger & Sargent*¹⁾ die für Aporphinalkaloide ungewöhnliche Struktur I aufgestellt worden. Die beiden Autoren beobachteten, dass ein Sauerstoffatom als acetylierbare Hydroxylgruppe vorliegt, und da diese nur durch nascierendes Diazomethan methylierbar war, sprachen sie dieser Hydroxylgruppe nicht-phenolischen Charakter zu. In der Literatur sind aber bei den Aporphinalkaloiden Fälle bekannt, wo phenolische Hydroxylgruppen nur unter erschwerten Bedingungen mit Diazomethan methyliert werden können²⁾. Die anormale Konstitution I schien ferner durch die Tatsache gestützt, dass Artabotrinmethin bei der Salpetersäureoxydation keine Mellophansäure zu liefern schien, wie dies bei den Aporphinalkaloiden sonst der Fall ist³⁾. Weiterhin haben *Barger & Sargent* bei der Permanganatoxydation eine Lactonmonocarbonsäure $C_{11}H_{10}O_6$ mit zwei Methoxylgruppen isoliert, für die sie die Konstitution II vorgeschlagen.

¹⁾ *G. Barger & L. J. Sargent, Soc. 1939, 991.*

²⁾ *G. Barger & A. Girardet, Helv. 14, 493 (1931); vgl. J. Gadamer, Arch. Pharm. 249, 643 (1911).*

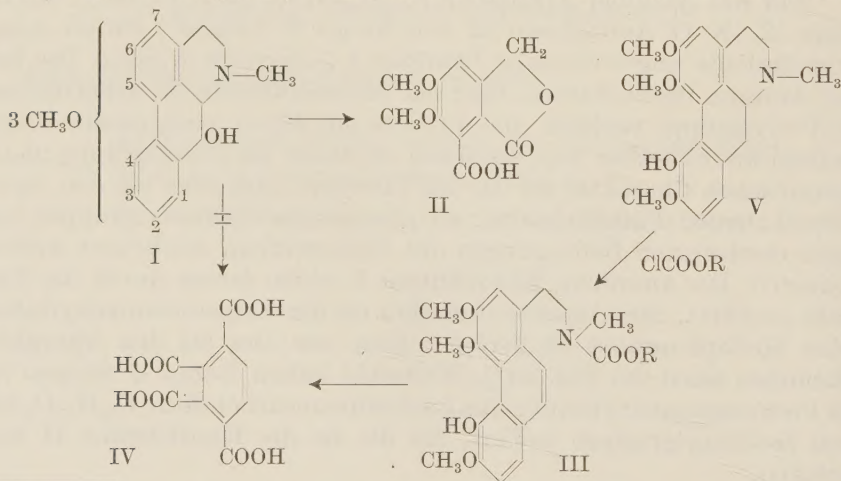
³⁾ *K. Warnat, B. 58, 2768 (1925).*

Da durch die oben erwähnte Arbeit die Konstitution des Artabotrins nicht geklärt war und einige chemische Befunde (u. a. eine positive *Pellagri*-Reaktion¹⁾) und besonders die Resultate der spektroskopischen Untersuchung in eine andere Richtung wiesen, haben wir uns nochmals mit dem Artabotrin befasst. Das Material für unsere Untersuchungen wurde uns freundlicherweise von Dr. *L. J. Sargent* (Bethesda, Md., USA.) zur Verfügung gestellt.

Zur Festlegung der Aporphinstruktur wurde zuerst die Salpetersäureoxydation wiederholt. Wir haben dafür nicht das Methin, sondern das Urethan III oxydiert, das man bei der Einwirkung von Chlorameisenester auf die freie Base erhält²⁾.

Bei dieser Oxydation erhielten wir ohne Schwierigkeiten Mellophansäure IV, die als Tetramethylester mit authentischen Präparaten aus Pukatein und Actinodaphnin identifiziert wurde. Mit der Isolierung der Mellophansäure war bewiesen, dass das Artabotrin ein normales Aporphinalkaloid ist, und dass in Stellung 10 (vgl. Formel I) keine alkoholische Hydroxylgruppe haften kann.

Nach unsern heutigen Kenntnissen stehen bei den Aporphinalkaloiden nur die Stellen 2, 3, 4, 5 und 6 als Substitutionsorte zur Verfügung, d. h. es kann sich bei 4 Substituenten nur um ein Alkaloid des Glaucintyps (2, 3, 5, 6) oder des Corytuberintyps (3, 4, 5, 6) handeln. Bei eingehendem Vergleich der physikalischen Daten wurde beobachtet, dass diejenigen von Iso-corydin und Artabotrin sehr ähnlich waren, und beim Vergleich mit authentischem Iso-corydin³⁾ wurde festgestellt, dass Iso-corydin (V) und Artabotrin tatsächlich identisch sind.



¹⁾ *J. Gadamer*, Arch. Pharm. **249**, 508 (1911).

²⁾ *J. Gadamer & F. Knoch*, Arch. Pharm. **259**, 135 (1921).

³⁾ Wir sind den Herren Prof. Dr. *H. Böhme*, Direktor des pharm. chem. Instituts, Marburg/Lahn, Prof. Dr. *F. Wessely*, chem. Univ. Labor. Wien, und Prof. *R. Manske*, Dominion Rubber Co., Guelph (Ontario, Kanada) für authentisches Vergleichsmaterial zu grossem Dank verpflichtet.

	Artabotrin	Iso-corydin	
Smp. der freien Base .	185—186°	185°	Mischsmp. 185°
Dreh. der freien Base .	$[\alpha]_D^{15} = +194,8^0$ (CHCl ₃)	$[\alpha]_D^{20} = +195,3^0$ (CHCl ₃)	
Smp. des Jodmethylats	223—224°	224—225° ¹⁾	Mischsmp. 223—225°
Smp. des Urethans III	110—112°	110—112°	Mischsmp. 110—112°

Nach den Befunden von *Barger & Sargent* ist das Artabotrin der Methyläther des Suaveolins. Die physikalischen Konstanten des Suaveolins stimmen nicht mit denjenigen des Corytuberins (4,5-Dihydroxy-3,6-dimethoxyaporphin) überein, so dass dem Suaveolin entweder die Konstitution eines 3,4-Dihydroxy-5,6-dimethoxy- oder eines 4,6-Dihydroxy-3,5-dimethoxyaporphins zukommen muss.

Experimenteller Teil.

Analyse des Artabotrins. Artabotrin krist. aus Aceton in farblosen Rhomboedern, die jedoch am Licht bräunlich werden. Smp. 185—186°, Mischsmp. mit iso-Corydin ohne Depression.

$C_{20}H_{23}O_4N$	Ber. C 70,36	H 6,79	N 4,10%
	Gef. „ 70,50	„ 6,87	„ 3,96%

Artabotrin-jodmethylat. Die Lösung der freien Base in Methanol wurde mit Methyljodid bei Zimmertemperatur stengelassen. Smp. 223—224°.

Einwirkung von Chlorameisensäure-äthylester. 0,2 g Artabotrin wurden in 30 cm³ Chloroform gelöst. Zu der auf 0° gekühlten Lösung wurden innerhalb einer Std. zweimal je 0,12 cm³ Chlorameisenester und 13,6 cm³ 0,1-n. Sodalösung unter kräftigem Schütteln zugegeben. Das Chloroform wurde abgetrennt, mit 2-n. HCl und Wasser gewaschen, getrocknet und abgedampft. Der ölige Rückstand krist. beim Stehenlassen in Äther über Nacht. Umkrist. aus Alkohol ergab einen Smp. von 110—112°. Ausbeute 85%. Der Mischsmp. mit der auf gleiche Weise gewonnenen Substanz aus Iso-corydin zeigte keine Depression.

Oxydation mit Salpetersäure. 220 mg des durch die Einwirkung von Chlorameisenester gewonnenen Urethans wurden mit konz. Salpetersäure oxydiert. Die ausfallende Säure wurde mit Diazomethan verestert. Der erhaltene Ester schmolz, mit Mellophansäure-tetramethylester aus Pukatein oder Actinodaphnin gemischt, ohne Depression bei 129—131°.

Zusammenfassung.

Es wurde gefunden, dass das Alkaloid Artabotrin mit Iso-corydin identisch ist. Der Name „Artabotrin“ ist aus der Literatur zu streichen.

¹⁾ In einer Arbeit von *J. Gadamer*, Arch. Pharm. **249**, 678 (1911) wurde ein Smp. von 213—214° angegeben.

Über das Alkaloid Serpentinin aus *Rauwolfia serpentina* Benth.

Die Alkaloide von *Rauwolfia serpentina* können auf Grund ihrer verschiedenen Basizität in schwache, mittelstarke und starke Indolbasen eingeteilt werden¹⁾. Zu den schwachen Basen gehören Reserpin, Reserpinin, Yohimbin usw. Der wichtigste Vertreter der mittelstarken Basen ist das Ajmalin, und zu den starken Basen zählen wir Serpentin und Serpentinin.

Unsere ersten Arbeiten auf dem Gebiet der Rauwolfiaalkaloide befassten sich mit der Konstitutionsermittlung des Serpentin²⁾. Es wurde damals gezeigt, dass es sich bei diesem Alkaloid um eine quaternäre Indolbase vom Anhydroniumtyp handelt³⁾. Derartige Anhydroniumbasen bereiten grosse Analysenschwierigkeiten, denn sie enthalten stets wechselnde Mengen Kristalllösungsmittel, und selbst

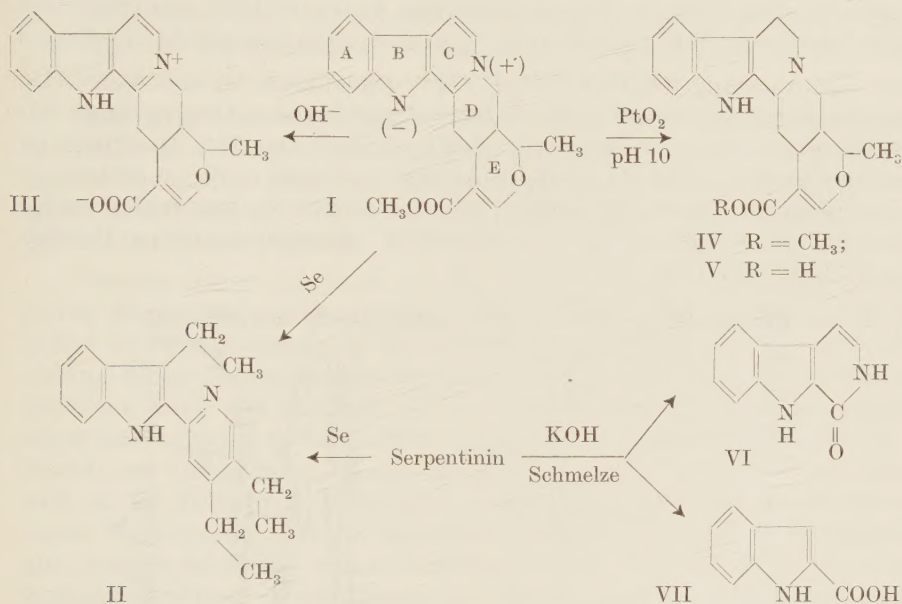
¹⁾ E. Schlittler, J. A. Schneider & A. Plummer, *Angew. Ch.* **66**, 386 (1954).

²⁾ E. Schlittler & H. Schwarz, *Helv.* **33**, 1463 (1950); H. Schwarz & E. Schlittler, *ibid.* **34**, 629 (1951); F. E. Bader & H. Schwarz, *ibid.* **35**, 1594 (1952).

³⁾ J. W. Armit & R. Robinson, *Soc.* **127**, 1604 (1925).

die Salzanalysen sind nicht immer zuverlässig. So ist vor kurzem gezeigt worden¹⁾, dass unsere frühere Serpentinformel $C_{21}H_{22}O_3N_2$ in $C_{21}H_{20}O_3N_2$ abgeändert werden muss, und dadurch ist Serpentin zu einem Isomeren des Alstonins geworden.

Die wichtigsten Abbauprodukte des Serpentins (I) waren Alstyrin (II), Serpentinssäure (III), Tetrahydro-serpentin (IV) und Tetrahydro-serpentinssäure (V), und es kann die Konstitution des Serpentins nach den letzten Ergänzungen¹⁾ wohl als gesichert angesehen werden.



Neben dem Serpentin ist von *Siddiqui & Siddiqui*²⁾ noch ein zweites Alkaloid ähnlichen Typs isoliert und als Serpentinin bezeichnet worden. Dem Serpentinin wurde die Bruttoformel $C_{20}H_{20}O_5N_2$ gegeben; es wurde festgestellt, dass seine Basizität etwas geringer ist als diejenige des Serpentins, und es wurden von den indischen Autoren auch eine Reihe von Salzen dargestellt.

Nach einem im exper. Teil wiedergegebenen Verfahren haben wir erneut Serpentinin hergestellt, um seine Konstitution zu studieren. Bei den Verbrennungen der freien Base zeigten sich wieder die bereits erwähnten Schwierigkeiten wegen des Gehalts an Kristalllösungsmittel, überdies ist das freie Serpentinin recht zersetzlich. Pikrat, Perchlorat und Jodmethylat des Serpentinins konnten durch Trocknen anscheinend lösungsmittelfrei erhalten werden, während

¹⁾ M. W. Klohs, M. D. Draper, F. Keller, W. Malesh & F. J. Petracek, Am. Soc. **76**, 1332 (1954).

²⁾ S. Siddiqui & R. H. Siddiqui, J. Ind. Chem. Soc. **8**, 667 (1931); **12**, 37 (1935).

dies beim Nitrat und Chlorid nicht gelang. Auch aus den Verbrennungen der Salze konnten keine definitiven Schlüsse auf eine Bruttoformel gezogen werden; am wahrscheinlichsten sind die Formeln $C_{21}H_{22}O_3N_2$ oder $C_{21}H_{20}O_3N_2$. Die allgemeinen Eigenschaften des Serpentinins, die intensiv gelbe Farbe der freien Base und die viel hellere Farbe ihrer Salze und ihres Jodmethylats sowie das UV.-Spektrum mit seiner charakteristischen Verschiebung der Maxima in alkalischer Lösung²⁾ liessen auf das Vorliegen einer Anhydroniumbase schliessen. Das IR.-Spektrum des Serpentinins hat zwei Banden bei 1715 und 1623 cm^{-1} ähnlich wie das Alstonin (1701 und 1637) und das Serpentin (1698 und 1610 cm^{-1}), so dass auch hier auf das Vorliegen der Gruppierung $CH_3OOC-\dot{C}=C-O-$ geschlossen werden kann. Im Gegensatz zum Serpentin kann aber diese Carbomethoxygruppe des Serpentinins nur sehr schwer verseift werden. Das IR.-Spektrum ist verschieden von dem des Serpentin (Fig. 1), indem es bei ca. 3340 cm^{-1} eine recht starke Bande zeigt (NH oder OH?). Zudem fehlen einige der im Serpentin Spektrum vorliegenden, charakteristischen Banden (z. B. 1567 und 1593 cm^{-1}).

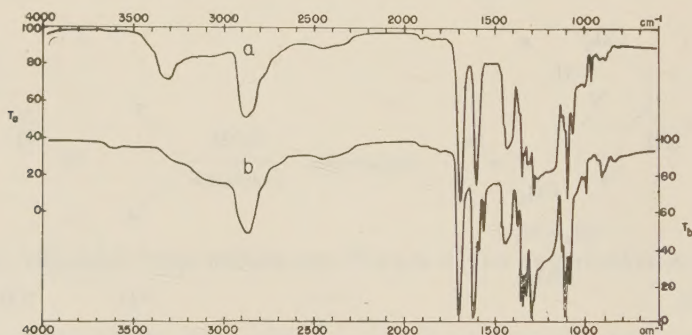


Fig. 1.

a) Serpentinin } 1% in $CHCl_3$
 b) Serpentin }

Das UV.-Spektrum des von uns isolierten Serpentinins ist identisch mit dem Spektrum des Serpentinins von *Siddiqui*¹⁾. Auffallend ist, dass dieses Spektrum in der Gegend von 220–225 $m\mu$ ein Maximum hat, das im Spektrum des Serpentin vollständig fehlt. Ausserdem zeigt das Serpentininspektrum über den ganzen, gemessenen Bereich eine wesentlich geringere Extinktion als das Spektrum des Serpentin, was aus der nachfolgenden Tabelle ersichtlich ist.

Das UV.-Spektrum des Serpentinins macht den Eindruck eines gemischten Spektrums eines Indols und eines quaternären β -Carbolins. Wir haben jedoch bisher noch keinerlei Hinweise auf Uneinheitlichkeit des Serpentinins erhalten.

¹⁾ H. Schwarz & E. Schlittler, *Helv.* **34**, 629 (1951).

Serpentinin (MeOH)	Serpentin (MeOH)
$\lambda_{\max}$: ca. 225 m μ (25900)	$\lambda_{\max}$: 251 m μ (31700)
258 m μ (17580)	307 m μ (20480)
292–295 m μ (5650)	368 m μ (3610)
(Abflachung)	
308 m μ (8290)	
370 m μ (2560)	

Serpentinin besitzt zwei aktive Wasserstoffatome, von denen eines von Kristall-Lösungsmittel herkommen könnte. Nach *Kuhn-Roth* konnte eine C-Methylgruppe nachgewiesen werden.

Während wir bestätigen konnten, dass die Hydrochloride von Serpentin und Serpentinin ungefähr die gleiche spezifische Drehung aufweisen, stellten wir fest, dass die Drehungen der freien Basen sehr verschieden sind¹⁾. Dadurch ist eine Möglichkeit zur Differenzierung der beiden Basen gegeben.

Bereits früher machten wir die Beobachtung, dass der Smp. der freien Serpentinbase wesentlich steigt, wenn diese in Aceton 10% Äther an Aluminiumoxyd chromatographiert wird. Bei der Wiederholung dieser Versuche erhielten wir in 70-proz. Ausbeute eine Base, die einen Smp. von ungefähr 240° aufwies; gewisse Fraktionen zeigten sogar einen Smp. von 265°. Diese Base besitzt jedoch ein gleiches IR.-Spektrum und gleiche spezifische Drehung wie Serpentin und lässt sich zu Py-Tetrahydro-serpentin hydrieren. Die gleiche hochschmelzende Base wurde auch bei direktem Umkristallisieren von Serpentin aus Aceton erhalten; wahrscheinlich handelt es sich dabei um eine lösungsmittelfreie Kristallform des Serpentin. Im Gegensatz dazu

¹⁾

	Literatur	Unsere Beobachtung
Serpentin, HCl . .	$[\alpha]_{\text{D}}^{40} = +188^0$ (1%, H ₂ O) ^{a)}	$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +163^0 \pm 2^0$ (c = 0,529; H ₂ O; l = 1 dm)
Serpentinin, HCl .	$[\alpha]_{\text{D}}^{34} = +166,93^0$ (0,26%, H ₂ O) ^{b)}	$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +189^0 \pm 2^0$ (c = 0,454; H ₂ O; l = 1 dm)
Serpentin-Base . .		$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +292^0 \pm 2^0$ (c = 0,270; CH ₃ OH; l = 1 dm)
		$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +267^0 \pm 2^0$ (c = 0,208; C ₂ H ₅ OH; l = 1 dm)
Serpentinin-Base .		$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +52^0 \pm 2^0$ (c = 0,210; CH ₃ OH; l = 1 dm)
		$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +72^0 \pm 2^0$ (c = 0,236; C ₂ H ₅ OH; l = 1 dm)
a) <i>S. Siddiqui & R. H. Siddiqui, J. Ind. Chem. Soc.</i> 8 , 675 (1931).		
b) <i>S. Siddiqui & R. H. Siddiqui, J. Ind. Chem. Soc.</i> 12 , 46 (1935).		

lässt sich Serpentinin nicht zu einem entsprechenden Py-Tetrahydroserpentinin hydrieren. Es handelt sich somit beim Serpentinin nicht um ein Artefakt, das beim Chromatographieren aus Serpentin hätte entstehen können.

Versuche zur Konstitutionsermittlung des Serpentinins.

1. Selendehydrierung: Wie die Selendehydrierung des Serpentinins liefert auch diejenige des Serpentinins Alstyrin (II). Damit sind neunzehn der insgesamt 21 C-Atome festgelegt. Die restlichen zwei C-Atome sind in Form der Carbomethoxygruppe vorhanden, und es verbleibt nur noch, die Lage dieser Estergruppe und diejenige des Äthersauerstoffs abzuklären.

2. Hydrierungen: Bei der Reduktion des Serpentinins mit Na in Butanol wurde ein Körper isoliert, dessen Bruttoformel $C_{20}H_{26}O_2N_2$ und chemisches Verhalten darauf schliessen lassen, dass der Pyridinring C, die Doppelbindung in Ring E und die Carbomethoxygruppe ($CH_3OOC \rightarrow HOCH_2$) hydriert worden sind. Der Smp. dieser Verbindung ist der gleiche wie derjenige des Hexahydro-serpentinols¹⁾²⁾. Eine Hydrierung des Serpentinins mit PtO_2 in alkalisch-alkoholischem Milieu (pH = 10)³⁾ zeigte keine Wasserstoffaufnahme. In Eisessig - PtO_2 war sie langsam und unregelmässig; mit sehr geringer Ausbeute konnte eine hellgelbe Base isoliert werden, deren UV.-Spektrum und Smp. ungefähr mit denjenigen des Bz-Tetrahydro-serpentinins⁴⁾ übereinstimmten.

3. Kalischmelze des Serpentinins: *Leonard & Elderfield*⁵⁾ haben durch Kalischmelze von Alstonin Harman erhalten. Bei einer analog durchgeführten Schmelze des Serpentinins wurde aus der basischen und (mit besserer Ausbeute) aus der Neutralfraktion eine Substanz $C_{11}H_8ON_2$ vom Smp. 261–263° isoliert. Ihr UV.-Spektrum zeigte keine Ähnlichkeit mit demjenigen des Harmans, es war jedoch identisch mit demjenigen von Pyrid-3-4b-indol-1(2)-on (VI), einer Substanz, die vor einigen Jahren von *J. R. Johnson* und Mitarb.⁶⁾ synthetisiert worden ist. Wir haben die Synthese nach den Angaben dieser Autoren wiederholt; das erhaltene Produkt war in der Tat nach Misch-Smp., UV.- und IR.-Spektrum mit dem Abbauprodukt des Serpentinins identisch. Aus der Säurefraktion der Kalischmelze wurde ferner Indol-2-carbonsäure (VII) isoliert.

¹⁾ *H. Schwarz & E. Schlittler*, *Helv.* **34**, 629 (1951).

²⁾ *M. W. Klohs, M. D. Draper, F. Keller, W. Malesh & F. J. Petrcek*, *Am. Soc.* **76**, 1332 (1954).

³⁾ Vgl. *R. C. Elderfield & A. P. Gray*, *J. Org. Chem.* **16**, 506 (1951); *F. E. Bader & H. Schwarz*, *Helv.* **35**, 1594 (1952).

⁴⁾ *E. Schlittler & H. Schwarz*, *Helv.* **33**, 1463 (1950).

⁵⁾ *N. J. Leonard & R. C. Elderfield*, *J. Org. Chem.* **7**, 556 (1942).

⁶⁾ *J. R. Johnson, A. A. Larsen, A. D. Holley & K. Gerzon*, *Am. Soc.* **69**, 2364 (1947).

Die drei Abbauprodukte II, VI und VII erlauben es nicht, eine definitive Strukturformel für Serpentinin aufzustellen. Ferner kann auf Grund unseres heutigen experimentellen Materials nicht entschieden werden, ob Serpentin und Serpentinin die gleiche Bruttoformel besitzen. Die genauere Erforschung der Serpentininkonstitution soll späteren Untersuchungen vorbehalten sein.

Experimenteller Teil.

1. Darstellung des Serpentinins. 4 kg gemahlene Serpentinawurzeln werden mit Methanol perkoliert, bis die Reaktion des Perkolats mit *Mayer's* Reagens negativ ist. Der zur Trockne verdampfte Methanolauszug wird unter Zugabe von Hyflo dreimal mit Wasser ausgeknetet; dieser Wasserauszug enthält Ajmalin, Serpentin und andere Alkaloide. Der wasserunlösliche Rückstand wird dreimal mit 10-proz. Essigsäure ausgeknetet; dieser essigsäure Extrakt stellt nach wiederholtem Ausschütteln mit Chloroform die Ausgangslösung für die Gewinnung des Serpentinins dar. Zu jedem Liter dieser wässrig-essigsäuren Lösung werden 1,5 l Chloroform und 3–400 g Eis zugegeben, und unter gutem Rühren wird dann 2-n. NaOH bis ca. pH 12 zugefügt. Bereits bei pH 8,5 schlägt die Farbe nach intensiv Gelb um. Die erhaltene Emulsion wird durch Hyflo filtriert, dann werden die beiden Schichten getrennt. Die wässrige Schicht wird anschliessend noch dreimal mit je 600 ml Chloroform ausgezogen. Die vereinigten Chloroformauszüge werden über Kaliumcarbonat getrocknet und im Vakuum zur Trockene verdampft. Der Rückstand ist ein rotbraunes, amorphes Produkt, dessen Gewicht ca. 10 g beträgt.

3 g Rohextrakt werden in 120 ml warmem Aceton gelöst und dann mit 13 ml Äther versetzt, wodurch bereits eine geringe Trübung erzeugt wird. Diese Lösung wird nun über 75 g Aluminiumoxyd „Woelm“ (Aktivität I, neutral) chromatographiert und das Chromatogramm mit Aceton-10% Äther entwickelt. Schon nach kurzer Zeit ist das Eluat gelb, und auf der Säule sind verschiedene Bänder sichtbar. Derart wurden die folgenden Fraktionen aufgefangen:

- a) farblose Zone, gelbes Eluat: 600 mg;
- b) rötliches Band mit schwachgelber Fluoreszenz: 300 mg;
- c) farblose Zone: 100 mg;
- d) gelbe Zone mit sehr starker Fluoreszenz: 450 mg;
- e) braune Zone: 1,5 g.

Die Fraktion d) wird im HV. getrocknet, in Methanol aufgelöst und die Lösung im Vakuum konzentriert, bis Kristallisation beginnt, die durch dreistündiges Stehen in einer Eis-Kochsalz-Mischung vervollkommen wird; das Kristallisat wird dann abfiltriert und mit wenig Methanol-Äther gewaschen. Die Ausbeute an Serpentinin beträgt durchschnittlich etwa 0,13% (auf trockene Wurzeln berechnet). Serpentinin kann aus Äthanol umkristallisiert werden; sein Smp. liegt (bei vorgeheiztem Block) bei 260° und steigt nach nochmaligem Umkristallisieren auf 265°.

2. Analyse des Serpentinins und seiner Salze: Für die Analyse wurde Serpentinin 12 Std. bei 40°/1 mm über P₂O₅ getrocknet. Die getrocknete Substanz war sehr hygroskopisch, die gefundenen Verbrennungswerte schwankten innerhalb weiter Grenzen.

Gef. C 70,21; 71,50; 72,30 H 6,81; 6,99; 7,21 N 8,17; 7,62%

OCH₃ 9,46 C—CH₃ 3,60% „H“ kalt 0,57; 0,55; heiss 0,57; 0,56%

Anschliessend wurde Serpentinin quantitativ im Schiffchen getrocknet (4 Std./100°/0,01 mm; Gewichtsverlust 8,34 und 9,7%); dabei hat die Base scheinbar nicht nur Wasser abgegeben, sondern es trat auch Zersetzung ein.

Gef. C 65,98 H 6,05 N 8,10%

Bei einem anderen Versuch wurde Serpentinin in Äthanol gelöst und in der Wärme vorsichtig Wasser bis zur bleibenden Trübung zugesetzt. Beim langsamen Abkühlen und fortwährendem Kratzen mit einem Glasstab kristallisierte das Serpentinin in schönen

feinen Stäbchen aus. Zersp. ca. 263°. Nach einwöchigem Liegen an der Luft, vor Sonnenlicht geschützt, wurden die folgenden Analysenresultate erhalten.

Gef. C 68,00; 68,10 H 6,74; 6,93 N 7,72; 7,76%

Zur Darstellung der Serpentininsalze wurde gewöhnlich eine wässrige Lösung des Acetats mit einer konzentrierten Lösung eines Salzes der entsprechenden Säure versetzt und das dabei ausgefallene Salz aus Wasser umkristallisiert. Das Jodmethylat wurde im Bombenrohr dargestellt. In der nachfolgenden Tab. sind die Analysenwerte zusammengestellt: die berechneten Werte beziehen sich auf die Bruttoformel $C_{21}H_{22}O_3N_2$, die allerdings nicht gesichert ist.

B, HCl, H ₂ O	Smp. 250°	Ber. C 62,29	H 6,23	N 6,92	Cl 8,76%
		Gef. „ 62,38	„ 6,45	„ 7,04	„ 8,95%
B, HNO ₃ , ½H ₂ O	Smp. 224–226°	Ber. „ 59,71	„ 5,73	„ 9,92%	
		Gef. „ 59,78	„ 5,99	„ 10,08%	
B, HClO ₄	Smp. 258–259°	Ber. „ 55,92	„ 5,14	„ 6,20	„ 7,87%
		Gef. „ 55,80	„ 4,86	„ 6,44	„ 8,31%
B, Pikrinsäure	Smp. 271–273°	Ber. „ 55,96	„ 4,32	„ 12,08%	
		Gef. „ 55,80	„ 4,35	„ 11,84%	
B, CH ₃ J	Smp. 232–234°	Ber. „ 53,66	„ 5,12	„ 5,69	J 25,79%
		Gef. „ 53,73	„ 5,12	„ 6,15	„ 26,54%
		Ber. OCH ₃ 6,29	N—CH ₃	3,05%	
		Gef. „ 7,38	„	5,05%	

3. Verseifung des Serpentinins. Nach der Verseifungsvorschrift für Serpentin¹⁾ wurden 500 mg Serpentinin mit 20-proz. alkoholischer Kalilauge behandelt. Die Verseifungsdauer betrug 3 Std. die Aufarbeitung wurde analog derjenigen der Serpentinensäure durchgeführt. Der Smp. der hellgelben Nadeln, die aus verd. Alkohol umkristallisiert wurden, lag über 340°. Die 10 Std. bei 100° im HV. getrocknete Substanz zeigte immer noch Methoxylwerte von 7,69 und 7,63%, d. h. einen Methoxylgehalt, der nur wenig unter demjenigen des Ausgangsmaterials liegt. Aus diesem Grund wurde die Verseifungsdauer auf 6 Std. ausgedehnt und Methoxylbestimmungen an der rohen amorphen „Serpentinensäure“ (nach 15stündigem Trocknen im HV. bei 120°) durchgeführt. Auch hier betrug der Methoxylwert noch 3,43%. Wahrscheinlich wird bei derartig extremen Bedingungen bereits ein grosser Teil der Serpentininmolekel zerstört, denn es konnte aus der amorphen „Rohsäure“ kein kristallisierter Körper mehr erhalten werden.

4. Selendehydrierung: Die Selendehydrierung von 1 g Serpentinin wurde analog wie diejenige des Serpentin durchgeführt¹⁾, doch wurde der Dehydrierungsansatz mit Äther anstelle von Benzol extrahiert. Nach dem Eindampfen des Äthers hinterblieben 500 mg eines dunkelbraunen Öls, das bei einer Badtemperatur von 160° unter 0,1 mm destilliert wurde, wobei 240 mg eines leicht rötlichen Öls übergingen. Das Destillat wurde wiederum in Äther gelöst und um mitgegangenes Selen zu entfernen, durch Hyflo filtriert. Der Ätherrückstand wurde in Petroläther gelöst und diese Lösung im Eisschrank aufbewahrt. Am folgenden Morgen hatten sich ca. 80 mg Kristalle vom Smp. 105–110° ausgeschieden, die nach dreimaligem Umkristallisieren aus Petroläther bei 113–114° schmolzen und mit authentischem Alstyrin keine Depression zeigten.

$C_{19}H_{22}N_2$ Ber. C 81,95 H 7,97 N 10,07%
(278,38) Gef. „ 81,75 „ 7,70 „ 10,33%

Die gesammelten Mutterlaugen wurden eingedampft, der Rückstand in Äther gelöst und mit ätherischer Pikrinsäure versetzt. Es fiel ein krist. Pikrat aus, das nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 211–213° schmolz. Der Misch-Smp. mit Alstyrinpikrat ergab wiederum keine Depression.

¹⁾ E. Schlittler & H. Schwarz, *Helv.* **33**, 1463 (1950); H. Schwarz & E. Schlittler, *ibid.* **34**, 629 (1951); F. E. Bader & H. Schwarz, *ibid.* **35**, 1594 (1952).

5. Hydrierungen. Die Reduktion des Serpentinins mit Natrium-Butanol wurde wie diejenige des Serpentinins durchgeführt¹⁾. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus 90-proz. Äthanol zeigten die farblosen Würfelchen einen Smp. von 274–276°. Zur Analyse wurde 10 Std. bei 100° im HV. getrocknet.

$C_{20}H_{26}O_2N_2$	Ber. C 73,59	H 8,03	N 8,58	CH_3O 0%
(326,42)	Gef. „ 73,53	„ 8,01	„ 8,54	„ 0%

Sämtliche Versuche zur Acetylierung oder Benzoylierung des Reduktionsprodukts waren erfolglos.

Katalytische Hydrierung mit PtO_2 in Eisessig. 200 mg Serpentinin wurden in Eisessig mit 30 mg vorhydriertem Pt bei Zimmertemperatur geschüttelt. Es trat sofort Wasserstoffaufnahme ein, die aber rasch abklang. Nach 20 Std. war fast 1 Mol. Wasserstoff aufgenommen, und während den nächsten 4 Std. konnte keine weitere Wasserstoffaufnahme mehr festgestellt werden. Es wurde vom Pt abfiltriert, der Eisessig zum grösseren Teil im Vakuum abgedampft, der Rückstand mit Wasser verdünnt, die essigsäure Lösung mit Natronlauge alkalisch gemacht und mit Äther ausgezogen. Der ölige Rückstand kristallisierte spontan beim Anreiben mit Aceton. Die hellgelben, prismatischen Kristalle (40 mg) sind sehr lichtempfindlich und zersetzen sich leicht. Nach zweimaligem Umkristallisieren aus Aceton-Wasser schmolzen sie bei 139–140°.

Gef. C 68,52	H 7,46	N 7,58	OCH_3 4,87%
--------------	--------	--------	---------------

6. Kalischmelze des Serpentinins. 5 g Serpentinin-nitrat wurden mit 37 g Kaliumhydroxyd unter fortwährendem Rühren 1 Std. auf 320–340° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird die geschmolzene Masse in Wasser gelöst und diese Lösung erschöpfend mit Äther extrahiert. Die Ätherlösung, die die basischen und neutralen Bestandteile enthält, wird mit Wasser gewaschen und achtmal mit 2-n. Salzsäure ausgezogen.

a) Basische Bestandteile: Die Salzsäureauszüge wurden mit Natronlauge stark alkalisch gemacht und mit Äther ausgezogen. Der getrocknete Ätherauszug hinterliess 110 mg eines braunen amorphen Rückstands. Dieser wurde in Äther gelöst und an 4 g Alox chromatographiert. Aus dem Äthereluat wurden 10 mg farblose Nadeln isoliert, die nach dem Umkristallisieren aus Benzol bei 260–261° schmolzen.

b) Neutralteil: Die mit Salzsäure extrahierte Ätherlösung (s. o.) wurde mit Wasser neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mit 200 ml Benzol ausgekocht und die Lösung filtriert. Aus dem Benzolfiltrat kristallisierten 130 mg leicht braune Kristalle, die nach dreimaligem Umkristallisieren aus Benzol ebenfalls bei 261–263° schmolzen.

Zur Analyse wurden die Kristalle 10 Std. im HV. bei Zimmertemperatur getrocknet; das wasserfreie Material wurde durch 6stündiges Trocknen im HV. über P_2O_5 bei 120° erhalten.

$C_{11}H_8ON_2, H_2O$ (202,21)	Ber. C 65,34	H 4,98%	
	Gef. „ 65,39	„ 4,83%	
$C_{11}H_8ON_2$ (184,19)	Ber. C 71,72	H 4,38	N 15,21%
	Gef. „ 71,48	„ 4,36	„ 14,86%

c) Saure Bestandteile: Die basische Primärlösung der Kalischmelze wurde unter Kühlen mit konz. Salzsäure angesäuert und mit Äther extrahiert. Saure Bestandteile wurden der Ätherlösung durch 2-n. Natronlauge entzogen und nach dem Ansäuern der wässrigen Fraktion wiederum in Äther aufgenommen. Die mit Wasser gewaschene und getrocknete Ätherlösung hinterliess einen braunen, amorphen Rückstand, der bei 140°/0.05 mm sublimiert wurde. Die dabei erhaltenen gelblichen Kristalle wurden mehrmals resublimiert und aus Petroläther-Äther umkristallisiert; sie schmolzen dann bei 202–204° und gaben mit Indol-2-carbonsäure keine Smp.-Depression. Die Analyse wurde mit luft-trockener Substanz durchgeführt.

$C_9H_7O_2N$ (161,5)	Ber. C 67,08	H 4,38%	Gef. C 66,12	H 4,50%
----------------------	--------------	---------	--------------	---------

¹⁾ H. Schwarz & E. Schlittler, Helv. **34**, 629 (1951).

Zusammenfassung.

Aus *Rauwolfia serpentina Benth.* wurde das Alkaloid Serpentinin isoliert und seine Konstitution untersucht. Die erhaltenen Abbauprodukte erlauben es noch nicht, eine Formel aufzustellen, ausserdem sind die Beziehungen zwischen den beiden Alkaloiden Serpentin und Serpentinin noch unklar.

Curriculum vitae

Am 19. September 1926 wurde ich, *Hans Ulrich Huber*, als Sohn des Paul Huber, Prokurist in einer Textildruckerei, wohnhaft in Riehen, und der Cécile geb. Knapp, in Basel geboren. Ich bin schweizerischer Staatsangehöriger und Bürger von Riehen und Madiswil (Kt. Bern).

Nach Besuch der Primarschule in Basel trat ich 1937 hier in das Mathematisch-Naturwissenschaftliche Gymnasium ein und bestand im Frühjahr 1945 die Reifeprüfung. Anschliessend immatrikulierte ich mich an der Philosophisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Basel zum Studium der Chemie.

Die vorliegende Arbeit entstand in der Zeit vom Januar 1951 bis Dezember 1953 unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. E. Schlittler.

Im Verlaufe meines Studiums besuchte ich Vorlesungen und Kurse bei den Herren Professoren: Th. Brogle, P. Buchner, H. Dahn, H. Erlenmeyer, M. Geiger-Huber, C. Grob, P. Huber, W. Kuhn, H. Meng, E. Miescher, H. Mohler, T. Reichstein, E. Salin, E. Schlittler, G. Senn †, A. Speiser, W. Vischer, V. Wagner, R. Wizinger.

Allen meinen verehrten Lehrern spreche ich meinen verbindlichsten Dank aus.

